



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 198 49 464 A 1**

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 F 2/04**  
A 61 L 29/00  
A 61 M 36/12

21 Aktenzeichen: 198 49 464.5  
22 Anmeldetag: 21. 10. 1998  
43 Offenlegungstag: 27. 4. 2000

DE 198 49 464 A 1

71 Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

61 Zusatz zu: 197 18 339.5

72 Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Wirkstofffreisetzende Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe

57 Die Erfindung betrifft Stents, die aus einem Stentgrundkörper bestehen, der mit einem Trägerpolymer beschichtet ist, an das Cyclodextrine chemisch gebunden sind, die von der Stentoberfläche abstehen, sowie Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

BEST AVAILABLE COPY

DE 198 49 464 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Gefäßimplantate und beschreibt wirkstofffreisetzende Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

## Stand der Technik

Stents sind Stand der Technik (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch 257. Auflage, Verlag W. de Gruyter). Stents sind Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z. B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangs-). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschluss (z. B. Atherosklerose) oder Druck von außen (z. B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen Eingriffen (z. B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt. Polymerbeschichtete Stents mit eingearbeiteten pharmazeutischen Wirkstoffen sind z. B. in US 5,797,887 und in US 5,769,883 beschrieben. Der Zweck der nach und nach freigesetzten Arzneimittel liegt darin, Unverträglichkeitsreaktionen des umliegenden Gewebes gegenüber dem Stent zu minimieren bzw. das langfristige Wiederauwachsen des Gefäßes oder der Körperhöhle zu verhindern. Dies wird mit den bisher verfügbaren Stents dadurch zu lösen versucht, daß ein oder mehrere definierte Wirkstoffe fest in ein Trägermaterial eingearbeitet sind. Der Nachteil dieses Verfahrens liegt darin, daß unmittelbar vor der Einsetzung des Stents keinerlei Freiheitsgrade bezüglich der Auswahl des Wirkstoffs bzw. der Dosis vorhanden sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Stents zur Verfügung zu stellen, die variabel sind in der Auswahl der Wirkstoffe und in ihrer Dosis bis unmittelbar vor den Zeitpunkt der Implantation des Stents. Diese Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen Stents gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind.

In der deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 197 18 339.5-35 werden derartige Stents bereits beschrieben. Die Stents der vorliegenden Anmeldung stellen eine weitere, spezielle Ausführungsform dar, die weitere Vorteile gegenüber den Stents der obengenannten Anmeldung aufweist.

## Beschreibung der Erfindung

Die oben geschilderte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Oberfläche der Stents mit einem Trägerpolymer beschichtet wird, das Wirkstofftaschen enthält, die so gewählt sind, daß eine freie Auswahl bezüglich der Art und Dosis eines oder mehrerer gespeicherter Wirkstoffe besteht und die – wahlweise – auch erst unmittelbar vor der Einsetzung des Stents mit den entsprechenden Wirkstoffen beladen werden können. Alternativ können die Wirkstoffe jedoch auch bereits durch den Hersteller des Stents eingebracht werden. Der Vorteil der neuen Stents liegt daher in der großen Wahlmöglichkeit der Wirkstoffe und der hohen Flexibilität in der Dosiswahl.

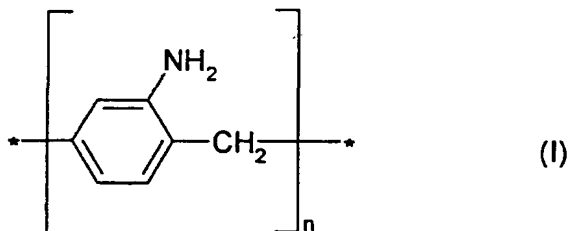
Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus dem Stentgrundkörper, der mit einem Trägerpolymer beschichtet ist, das Wirkstofftaschen enthält, die entweder durch den Stenthersteller oder unmittelbar vor der Einsetzung durch den Anwender mit pharmazeutischen Wirkstoffen beladen werden können.

Als Grundkörper können die handelsüblichen Gefäßimplantate verwendet werden, z. B. ein Wiktor-Stent, ein

Strecker-Stent, ein Nitinol-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent. Der Stentgrundkörper kann metallisch oder aus einem Polymer hergestellt sein.

Als Trägerpolymere kommen beispielsweise modifizierte Polyurethane in Betracht, die derivatisierbare Gruppen tragen, z. B. Polyethylenglycole, Polysaccharide, Cyclodextrine oder Polyaminopolycarbonsäuren, die als derivatisierbare Gruppen Amino-, Hydroxyl-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thiol-, Thiocarboxyl- oder andere Funktionen, die umgesetzt werden können, enthalten.

Es sind aber auch Polymere auf der Basis von Polyaminop-xylylen (Formel I) vorteilhaft als Trägerpolymere einsetzbar.



Weiter können folgende Polymere als Trägerpolymere verwendet werden:

Organosilan, N-Vinylpyrrolidon, Polymethylmethacrylat, Hydroxymethylmethacrylat, Mischpolymere aus N-Vinylpyrrolidon und Hydroxymethylmethacrylat, Polyamid, Polyacrylamid, Polyethylen, Polyethylenoxid, Polyethylenglycol, Polyester, Polypropylenoxid, Tetramethyldisiloxan, PVC oder PVC-Derivate, Polyvinylactam, Polyethylenterephthalat, Silicon, Polysulfon oder Polysulfonat.

An das Trägerpolymer sind cyclodextrinhaltige Moleküle der allgemeinen Formel II gebunden:



Dabei bedeuten

X eine direkte Bindung zum Trägerpolymer, eine Amino-, eine Ether-, Carbonyl-, oder Thiocarboxylgruppe oder eine längere Brücke, z. B. eine Alkylkette, die durch Heteroatome unterbrochen sein kann und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine Aminosäure, Dicarbonsäure, ein Peptid, Nucleotid oder einen Zucker,

Y eine direkte Bindung, eine Amino-, Ether-, Carbonyl-, oder Thiocarboxylgruppe oder eine längere Brücke, z. B. eine Alkylkette, die durch Heteroatome unterbrochen sein kann und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine Aminosäure, Dicarbonsäure, Polymer, ein Peptid, Nucleotid oder einen Zucker,

Cy ein Molekül, das eine "Tasche" enthält, z. B. ein  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin oder Cyclodextrinderivat,

n eine natürliche Zahl zwischen 1 und der Anzahl der derivatisierbaren Gruppen von Y

In einer besonderen Ausprägung können die Cyclodextrine auch an ein zweites Polymer Y gebunden sein, z. B. ein Dendrimer, das seinerseits über X an das Trägerpolymer gekoppelt wird.

Die erfindungsgemäßen Stents können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

1. Ein unbeschichteter Stent kann zunächst mit einem Trägerpolymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche derivatisierbare Gruppen, z. B. Amino, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen trägt. Das

Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet.

2. Alternativ zu 1. kann das Trägerpolymer mit Hilfe der Gasphasenabscheidung oder der Plasmapolymersation auf den Stent aufgebracht werden. Dieses Verfahren beruht z. B. auf dem in der deutschen Offenlegungsschrift DE 196 04 173 A1 offenbarten Verfahren zur Erzeugung antithrombogener Oberflächen auf medizinischen Gegenständen. Bei diesem Verfahren wird ein funktionalisiertes Polymer durch Gasphasenbeschichtung bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken auf den metallischen Stentgrundkörper aufgebracht.

3. Der nach 1. oder 2. beschichtete Stent wird mit einem reaktiven Cyclodextrinderivat umgesetzt.

4. Der oder die Wirkstoffe werden durch Eintauchen des nach 3 erhaltenen Stents in eine Lösung, die die Wirkstoffe enthält, in die Cyclodextrine aufgenommen. Danach kann der Stent gewaschen werden, um freien, nicht in Cyclodextrinen gelagerten Wirkstoff zu entfernen und anschließend implantiert werden.

Die Derivatisierung mit einem reaktiven Cyclodextrinderivat erfolgt in einer dem Fachmann vertrauten Art und Weise. Beispielsweise kann das Isothiocyanat verwendet werden, wie in US 5,789,569 beschrieben. Andere reaktive Cyclodextrine sind in US 5,728,823 genannt. Das mögliche Vorgehen kann auch aus US 5,639,824, US 5,608,015, US 5,594,125, US 5,536,826, US 5,516,766, US 5,403,898, US 5,324,750, US 5,262,404 entnommen werden. Mono(6-amino-6-deoxy)cyclodextrine als reaktive Bausteine sind in US 5,631,244 beschrieben. Weitere Angaben finden sich bei Kawaguchi et al., Bull. Chem. Soc. Jpn 55: 2611-4 (1982), Tanaka, J. Chromatogr. 246: 207-214 (1981) und Tanaka, Anal. Lett. 14: 281-290 (1981), Harada et al., J. Am. Chem. Soc. 9: 701-4 (1976), Mizobuchi et al., J. Chromatogr. 194: 153 (1980), J. Chromatogr. 208: 35 (1981) und J. Chromatogr. 219: 109 (1981).

In einer speziellen Ausführungsform können die Cyclodextrine auch direkt in das Trägerpolymer mit einpolymerisiert werden. Beispiele hierfür sind in US 5,516,766, US 5,360,899, US 5,276,088, und US 5,262,404 detailliert beschrieben und können in einer dem Fachmann vertrauten Art und Weise auf die Stents übertragen werden.

Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Stents lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Die erfindungsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich.

Fig. 1 zeigt schematisch den Aufbau der erfindungsgemäßen Stents. Darin bedeuten

- 1: Stentgrundkörper
- 2: Trägerpolymer
- 3: die cyclodextrintragende Schicht

Fig. 2 ist eine Darstellung, bei der die taschenartige Struktur der cyclodextrintragenden Schicht schematisch aufgezeigt wird.

Fig. 3 zeigt ein Beispiel, bei dem die Cyclodextrine über ein Dendrimer an das Trägerpolymer gekoppelt sind.

#### Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand

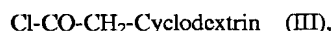
erläutern, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

#### Beispiel 1

##### Iloprosthaltige Stents

##### a) Herstellung der Cyclodextrin-Stents

Als Trägerpolymer wird Polyurethan verwendet, das durch Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat und Butandiol als Kettenverlängerer erhältlich ist. Um die Ausbeute an kopplungsfähigen Gruppen zu erhöhen, können in den einzelnen Bausteinen auch zusätzliche Funktionen, wie z. B. Aminogruppen, enthalten sein, die während der Polymerisation eventuell geschützt vorliegen können. Die Stents werden dadurch beschichtet, daß sie in eine 5%ige Chloroform-Lösung des Polymers eingetaucht werden. Danach läßt man sie einer Reinraum-Trockenkammer bei Zimmertemperatur trocknen. Die durchschnittliche Schichtdicke beträgt 20 µm. Die Derivatisierung mit Cyclodextrinen erfolgt durch Umsetzung freier Aminogruppen mit dem Säurechlorid der Formel III



wie es in der Literatur beschrieben und dem Fachmann geläufig ist. Nach der Umsetzung wird der Stent getrocknet.

##### b) Einbau von Iloprost

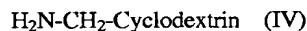
Der unter a) erhaltene Stent wird in eine wäßrige Lösung von Iloprost getaucht. Je nach gewünschter Iloprostdosis beträgt die Konzentration des Iloprost zwischen 10 ng/ml und 100 µg/ml. Nach dem Eintauchen kann der Stent mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet werden. Danach ist der Stent gebrauchsfertig.

#### Beispiel 2

##### Epithilon B-haltige Stents

##### b) Herstellung der Cyclodextrin-Stents

Die Beschichtung des Stents mit einem Polymer, das freie Carboxylgruppen an der Oberfläche trägt, erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Danach erfolgt die Umsetzung mit Thionylchlorid zu einem Säurechlorid, wie es dem Fachmann bekannt ist. Anschließend werden die Chloratome des Säurechlorids mit einem Amin der Formel IV umgesetzt.



Nach der Umsetzung wird der Stent getrocknet.

##### b) Einbau von Epithilon B

Der unter a) erhaltene Stent wird in eine wäßrige Lösung von Epithilon B getaucht. Je nach gewünschter Epithilon B-Dosis beträgt die Konzentration des Wirkstoffs in der wäßrigen Lösung zwischen 0,001 ng/ml und 100 ng/ml. Nach dem Eintauchen kann der Stent mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet werden. Danach ist der Stent gebrauchsfertig.

BEST AVAILABLE COPY

## Beispiel 3

## Taxolhaltige Stents

## c) Herstellung der Cyclodextrin-Stents

Die Beschichtung eines Metallstents durch CVD-Polymerisation (CVD: Chemical Vapour Deposition) von 4-Amino-[2.2]-paracyclophan erfolgt in einer geeignet konzipierten Anlage. Die Anlage ist mit einer Argonbombe verbunden, da Argon als Trägergas fungiert. Die Argonzuleitung ist mit einem 380 mm langen Quarzglasrohr mit einem Außendurchmesser von 30 mm verbunden. Das Quarzglasrohr ist an seinem anderen Ende mit einem Edelstahlrezipienten verbunden. Das Quarzglasrohr ist frei schwebend in einem Dreizonenrohrföhen gelagert, der eine beheizte Länge von 320 mm und einen Innendurchmesser von 32 mm besitzt. Alle drei Heizzonen lassen sich bis 800°C erhitzen. Der zu beschichtende Stent wird über das abnehmbare Schauglas auf dem Probenhalter fixiert. Anschließend wird der Reaktor wieder verschlossen und die Anlage wird durch Betätigung des Hauptschalters in Betrieb genommen. Gleichzeitig werden die beiden Kühlkreisläufe aktiviert, und die Rezipientenwand wird auf 100°C geheizt. Dann wird ein Porzellanschiffchen mit einer eingewogenen Menge an Monomer in die Sublimationszone gestellt und diese wieder verschlossen. Der Reaktor wird dann auf einen Basisdruck von 0.03 mbar abgepumpt. Nun wird ein Trägergasstrom von 20 sccm eingestellt und anschließend ein Arbeitsdruck von 0.2 mbar vorgegeben. Man wartet nun so lange, bis sowohl der Trägergasfluß als auch der Arbeitsdruck konstant sind. Nun gibt man die gewünschte Pyrolysetemperatur von 680°C vor und wartet, bis diese Temperatur in der Pyrolysezone erreicht wird. Dann läßt man den Probenhalter mit einer Drehgeschwindigkeit von 20 U/min rotieren und erhitzt die Sublimationszone auf 290°C. Der Beschichtungsprozeß wird mit Hilfe des Schichtdickenmonitors verifiziert. Wenn die gewünschte Schichtdicke von 280 nm erreicht ist, kann der Beschichtungsprozeß beendet werden. Dazu werden die Ofenregler, der Drehmotor des Probenhalters und der Trägergasstrom ausgeschaltet, das Drosselventil geöffnet und noch einmal auf Basisdruck abgepumpt. Anschließend wird die Pumpe abgeschaltet, die Anlage über das Belüftungsventil belüftet und die Probe entnommen.

Die Derivatisierung mit Cyclodextrinen erfolgt wie in Beispiel 1 durch Umsetzung der freien Aminogruppen auf dem Trägerpolymer mit dem Isothiocynat der Formel V



wie es in der Literatur beschrieben und dem Fachmann geläufig ist. Nach der Umsetzung wird der Stent getrocknet.

## b) Einbau von Taxol

Der unter a) erhaltene Stent wird in eine Lösung von Taxol in einem organischen Lösungsmittel, z. B. DMSO getaucht. Je nach gewünschter Taxol-Dosis beträgt die Konzentration des Wirkstoffs in der Lösung zwischen 0,001 ng/ml und 100 ng/ml. Nach dem Eintauchen kann der Stent mit DMSO und danach mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet werden. Danach ist der Stent gebrauchsfertig.

## Patentansprüche

1. Stent, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem

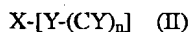
Stentgrundkörper besteht, der mit einem Trägerpolymer beschichtet ist, das Taschen enthält, in die Wirkstoffe eingelagert und nach Implantation wieder abgegeben werden können.

2. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentgrundkörper ein metallischer Stentgrundkörper oder ein aus einem Polymer hergestellter Stent ist.

3. Stent gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der metallische Stentgrundkörper ein Viktor-Stent, ein Palmaz-Schatz-Stent, ein Strecker-Stent oder ein Nitinol-Stent ist.

4. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägerpolymer eines der folgenden Polymere ist: ein Polyurethanderivat, ein Polyamino-p-xylylenderivat, ein Organosilan, ein N-Vinylpyrrolidon, ein Polymethylmethacrylat, ein Hydroxymethylmethacrylat, ein Mischpolymer aus N-Vinylpyrrolidon und Hydroxymethylmethacrylat, ein Polyamid, ein Polyacrylamid, ein Polyethylen, ein Polyethylenoxid, ein Polyethylenglycol, ein Polyester, ein Polypropylenoxid, ein Tetramethyldisiloxan, PVC oder ein PVC-Derivat, ein Polyvinylactam, ein Polyethylenterephthalat, Silicon, Polysulfon oder ein Polysulfonat.

5. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß an das Trägerpolymer Cyclodextrine der allgemeinen Formel II gebunden sind:



Dabei bedeuten

X eine direkte Bindung zum Trägerpolymer, eine Amino-, eine Ether-, Carbonyl-, oder Thiocarbonylgruppe oder eine längere Brücke, z. B. eine Alkylkette, die durch Heteratome unterbrochen sein kann und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine Aminosäure, Dicarbonsäure, ein Peptid, Nucleotid oder einen Zucker,

Y eine direkte Bindung, eine Amino-, Ether-, Carbonyl-, oder Thiocarbonylgruppe oder eine längere Brücke, z. B. eine Alkylkette, die durch Heteratome unterbrochen sein kann und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine Aminosäure, Dicarbonsäure, Polymer, ein Peptid, Nucleotid oder einen Zucker,

Cy ein Molekül, das eine "Tasche" enthält, z. B. ein  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin oder Cyclodextrinderivat, n eine natürliche Zahl zwischen 1 und der Anzahl der derivatisierbaren Gruppen von Y.

6. Stent gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Dendrimer darstellt.

7. Stent gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Dendrimer aus der Gruppe der Polyamine, Polyamide, Polyester, Polyether, Polypeptide, siliziumorganischen Verbindungen, phosphorhaltigen Verbindungen oder Mischungen dieser Strukturtypen ausgewählt wird.

8. Stent gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin ein  $\alpha$ -Cyclodextrin ist.

9. Stent gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin ein  $\beta$ -Cyclodextrin ist.

10. Stent gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin ein  $\gamma$ -Cyclodextrin ist.

11. Stent gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin eine Mischung

verschiedenartiger Cyclodextrine darstellt.

12. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägerpolymer aus polymeren Cyclodextrinen besteht.

13. Verfahren zur Herstellung eines Stents gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Stentgrundkörper mit einem Trägerpolymer beschichtet wird und anschließend die Oberfläche mit cyclodextrinhaltigen Molekülen derivatisiert wird.

14. Verfahren zur Herstellung eines Stents gemäß einem Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägerpolymer durch Gasphasenbeschichtung oder Plasmapolymerisation auf den Stentgrundkörper aufgebracht wird.

15. Verfahren zur Herstellung eines Stents gemäß Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß ein Stentgrundkörper mit polymeren Cyclodextrinen beschichtet wird.

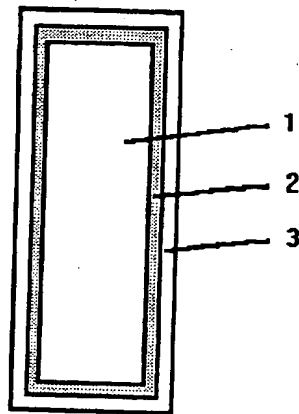
---

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

---

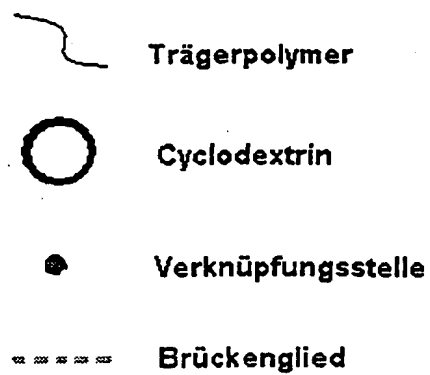
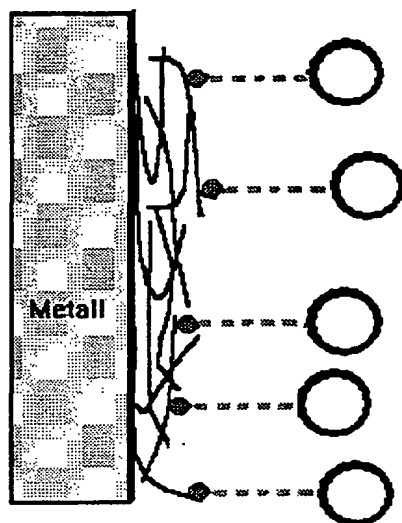
BEST AVAILABLE COPY

**Fig. 1**



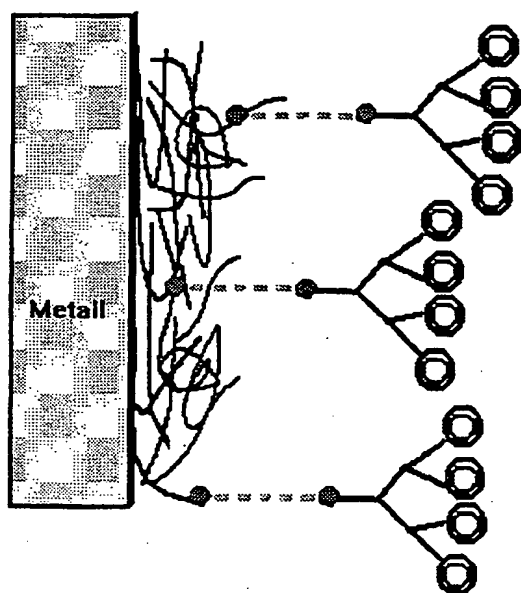
BEST AVAILABLE COPY





Fig. 2



BEST AVAILABLE COPY

Fig. 3



-  Trägerpolymer
-  Cyclodextrin
-  Verknüpfungsstelle
-  Brückenglied

BEST AVAILABLE COPY